

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

A 12

(11)Publication number : 2000-327586

(43)Date of publication of application : 28.11.2000

(51)Int.Cl.

A61K 45/00  
A61K 31/00  
A61K 31/135  
A61K 35/78

(21)Application number : 11-141041

(71)Applicant : HUMAN TEK KU:KK

(22)Date of filing : 21.05.1999

(72)Inventor : CHO SOUTETSU

## (54) THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject therapeutic agent, inexpensive drug, widely usable and capable of radically curing diabetes itself by including a low-molecular compound capable of proliferating Langerhans' islet, as a principle component.

SOLUTION: This agent is obtained by including, as a principle component, a low-molecular compound capable of proliferating Langerhans' islet preferably such as an ephedra alkaloid or ephedrine. The daily dose in oral administration is preferably 0.1  $\mu$ g-1 g is administered to an adult in 1-3 portion(s), more preferably 1-300 mg in 1-3 portion(s). This drug can be used not only as a single administration but also as a combination with other agents used in treatment for various kinds of diabetes.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-327586  
(P2000-327586A)

(43) 公開日 平成12年11月28日 (2000.11.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
31/00	6 0 3	31/00	6 0 3 N 4 C 0 8 8
	6 4 3		6 4 3 C 4 C 2 0 6
31/135	6 0 2	31/135	6 0 2
35/78		35/78	B
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願平11-141041

(22) 出願日 平成11年5月21日 (1999.5.21)

(71) 出願人 500146727

有限会社ヒューマンテック  
茨城県ひたちなか市高場2055-5

(72) 発明者 丁 宗鐵

東京都文京区大塚5-15-2

(74) 代理人 100070183

弁理士 吉村 公一

Fターム(参考) 4C084 AA17 CA13 MA01 NA14 ZB222  
ZC352  
4C088 AB04 AC02 BA10 BA11 NA14  
ZB22 ZC35  
4C206 AA01 AA02 FA10 KA18 MA01  
MA04 NA14 ZB22 ZC35

(54) 【発明の名称】 糖尿病治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ランゲルハンス島細胞増殖剤を用いてランゲルハンス島を回復し、糖尿病を根治させる。

【解決手段】 ランゲルハンス島増殖低分子を主成分とした化合物を投与することにより糖尿病を回復させる。

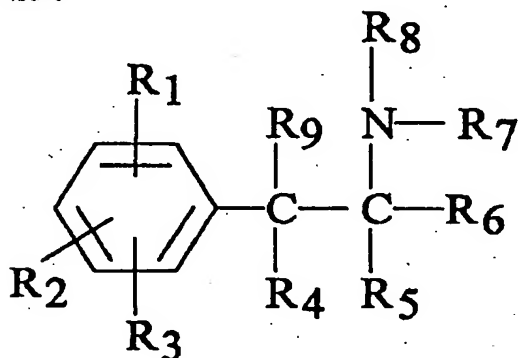
これにより糖尿病患者の糖尿病根治治療を可能とし、さらに単独投与だけでなく、各種糖尿病治療に使用される薬剤と併用することができ、また経口投与のほかに化合物の吸収や生体内での安定性等により投与形態は適宜選択でき、各種投与形態での投与が可能となる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ランゲルハンス島増殖低分子化合物を主成分とした糖尿病治療剤。

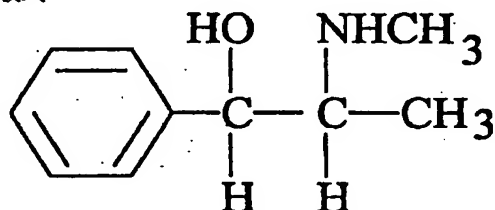
【請求項2】ランゲルハンス島増殖低分子化合物は、麻黄アルカロイドおよびその誘導体を含有するものである請求項5に記載の糖尿病治療剤。

【請求項3】ランゲルハンス島増殖低分子化合物は、次の一般式



(式中、R1からR9は、同一かまたは異なって、水素、ハロゲン、アミノ基、水酸基、直鎖状または分枝鎖状の低級アルキル基、直鎖状または分枝鎖状の低級アルコキシル基を示す)で表される2-(アミノ)-1-フェニルアルキル化合物誘導体、またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の有効量を有するものであるところの請求項1に記載の糖尿病治療剤。

【請求項4】ランゲルハンス島増殖低分子化合物は、次の一般式



で示されるエフェドリン(2-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール)およびその誘導体、または、またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の有効量を有するものであるところの請求項1に記載の糖尿病治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、糖尿病を根治させることと可能な画期的治療方法、および、その治療に用いられる治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】糖尿病は、血糖値のコントロールが困難になる病気で、末梢神経障害等を併発する代表的な成人病の一つである。すなわち糖尿病には、インスリン依存型(1型)とインスリン非依存型(2型)とが存在する。インスリンは、血糖値を下降させる作用を有する

ホルモンの一つであり、膵臓のランゲルハンス島から分泌されることにより血液中の血糖値をコントロールしている。1型の糖尿病患者は、ランゲルハンス島が破壊されることにより血中へのインスリンの分泌ができなくなるために起こる疾患と考えられている。

【0003】ところで糖尿病の治療に用いられる代表的な薬剤としては、周知のようにインスリンがあり、これは一般的に静脈内注射で使用される。経口糖尿病薬としても、1)膵臓を刺激してインスリンの分泌を促す作用を有するスルホニル尿素剤、2)腸からのブドウ糖の吸収を抑えたり、肝臓が血液中にブドウ糖を送り出すのを抑えたりする作用を有するビグアナイド剤、3)糖質分解酵素α-グルコシダーゼの働きを抑制し、炭水化物の消化を遅らせるα-グルコシダーゼ阻害剤、4)ブドウ糖が細胞に採り込まれ易くする作用を有するインスリン抵抗性改善薬などがある。これらの薬剤は、糖尿病の型により適宜選択され、単独で、あるいは併用により使用されている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら上記した既存の薬剤類は、単に糖尿病の進行を抑制するだけの対症療法ないし対症治療剤にすぎず、糖尿病そのものを根源から絶つものではない。そのような意味において、糖尿病はこれまで「不治の病」の一種として理解されてきた。ところで1型糖尿病においては、ランゲルハンス島が破壊されてインスリンが分泌されなくなり、その結果として血糖値のコントロールができなくなること起因するものである。したがってランゲルハンス島を増殖させることができるならば、理論上は少なくとも1型糖尿病の根治が可能となる。

【0005】本発明者の研究に寄れば、ある種の細胞増殖因子はランゲルハンス島の増殖を行なわせることが可能であると考えられる。しかしこれらは、一般的に高分子量を有する蛋白質であるために経口からの吸収が悪く静脈内投与によらざるを得ない。また、その製造は遺伝子組み替え手法によるために、製造コストは化学合成に比べてきわめて高価なものと考えられ、汎用性がない。また、生薬から生理活性物質を分離する試みは、一般的に広く行われているものの生薬は多数の化合物を含むことから、活性化合物を分離同定することは非常に困難である。

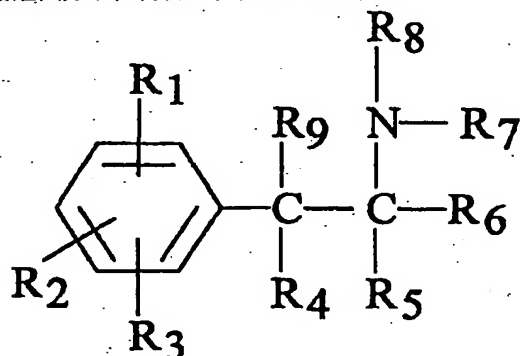
## 【0006】

【課題を解決するための手段】ここにおいて高齢化対策とともに、安価でしかも汎用可能な糖尿病そのものを根治する治療方法および治療薬として、本発明者はランゲルハンス島の増殖活性を有する化学合成可能な低分子化合物としての糖尿病治療方法および治療剤の開発を長年にわたり研究した結果、ここに画期的な成果を得るに至ったものである。すなわち本発明者は、麻黄のアルカロイド画分にランゲルハンス島を増殖させる活性本体が

存在することを明らかとした。特に、麻黄アルカロイドの一つであるエフェドリンがランゲルハンス島を増殖させる活性を有することを初めて明らかとし、本発明を完成するに至った。

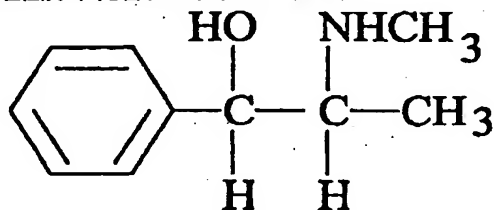
【0007】具体的には、請求項1の発明はランゲルハンス島増殖低分子化合物を主成分とした糖尿病治療剤に関する。また請求項2の発明は、ランゲルハンス島増殖低分子化合物が、麻黄アルカロイドおよびその誘導体を含有するものである請求項1に記載の糖尿病治療剤に関する。

【0008】さらに請求項3の発明は、ランゲルハンス島増殖低分子化合物が、次の一般式



(式中、R1からR9は、同一かまたは異なって、水素、ハロゲン、アミノ基、水酸基、直鎖状または分枝鎖状の低級アルキル基、直鎖状または分枝鎖状の低級アルコキシ基を示す)で表される2-(アミノ)-1-フェニルアルキル化合物誘導体、またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の有効量を有するものであるところの請求項1に記載の糖尿病治療剤に関する。

【0009】さらに請求項4の発明は、ランゲルハンス島増殖低分子化合物が、次の一般式



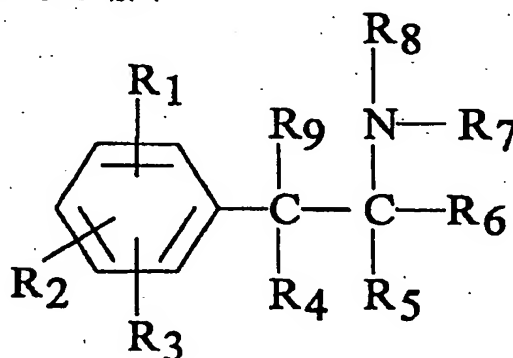
で示されるエフェドリン(2-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール)およびその誘導体、または、またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の有効量を有するものであるところの請求項1に記載の糖尿病治療剤に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】すなわち本発明は、ランゲルハンス島増殖低分子を主成分とした化合物を投与することにより、自力により血糖値の十分なコントロールをできるようにし、糖尿病を、その根源から回復させることを目的とする。ランゲルハンス島を増殖させる低分子化合物としては一般的に化学合成可能な分子量を有する化合

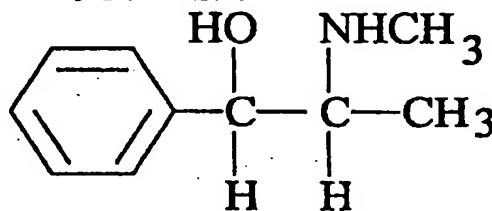
物質を意味する。そのために、分子量としては、100から3000程度のものが好ましく、とりわけて100から1500程度の分子量のものがより好ましい。

【0011】ランゲルハンス島増殖低分子化合物の具体例としては、たとえば、生薬として桂皮、麻黄等より調製される漢方薬の1種であり、本来は喘息等の治療に使用されている麻黄湯等から抽出されるところの麻黄アルカロイドおよびその誘導体を含有するものが有効である。また一般式



(式中、R1からR9は、同一かまたは異なって、水素、ハロゲン、アミノ基、水酸基、直鎖状または分枝鎖状の低級アルキル基、直鎖状または分枝鎖状の低級アルコキシ基を示す)で表される2-(アミノ)-1-フェニルアルキル化合物誘導体、またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の有効量を有するものが用いられる。

【0012】さらに一般式



で示されるエフェドリン(2-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オール)およびその誘導体、または、またはその薬学的に許容しうる酸付加塩の有効量を有するものも用いられる。

【0013】また本発明におけるランゲルハンス島増殖低分子化合物の具体例としては、本発明の実施例として例示される麻黄アルカロイド及びエフェドリンだけに限定されない。エフェドリンからは、化学合成あるいは生物学的な合成等により各種誘導体が誘導できる。そのため、本発明は、エフェドリンの基本骨格である2-(アミノ)-1-フェニル骨格を有する化合物に関する。また天然のエフェドリンは1体であるが、本発明において用いられる物質としては上記した1体だけのものに限定されることがなく、このほかにd体あるいは1体とd体が混ざったラセミ体であっても良い。

【0014】さらに前掲の一般式(1)及び(2)で示されるRがハロゲンである具体例としては、塩素、臭素

及びヨウ素が、また直鎖状または分枝鎖状の低級アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル等が挙げられる。直鎖状または分枝鎖状の低級アルコキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ等が挙げられ、また、直鎖状または分枝鎖状のヒドロキシ低級アルキル基の具体例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

【0015】さらに、直鎖状あるいは分枝鎖状の低級アルキルカルボニル基の具体例としてはアセチル、プロピオニル、*i*-プロピオニル、ブチリル、*i*-ブチリル等が挙げられる。これら例示される化合物は、本発明において用いられる物質のほんの一例であり、ランゲルハンス島細胞の増殖を行わせるメカニズムを有する低分子化合物は、全て本発明に含まれる。本発明においては、糖尿病薬の評価の一例としてストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスを使用しているが、薬剤の評価は、本評価系に限定されない。

【0016】ランゲルハンス島細胞を増殖させる低分子化合物を主体とした糖尿病治療剤のスクリーニングは、実施例に示すStreptozotocin 誘発糖尿病マウスによっても評価することができるが、本評価系以外のランゲルハンス島細胞の増殖を検出できるような適当な評価系についても適宜用いることができる。糖尿病治療剤としてのランゲルハンス島細胞を増殖させる低分子化合物の検索については、一般的におこなわれている薬剤の評価形式に基づいてもおこなうことができる。

【0017】例えば天然物質からの検索においては植物、動物、微生物等の抽出液あるいは破砕液に含まれる成分をランゲルハンス島の増殖を検出できる適当な評価系にて活性のスクリーニングをおこない、本抽出液あるいは破砕液から活性を指標としてクロマトグラフィー等を使用して分画することにより目的とする低分子化合物を分離精製することができる。

【0018】また合成化合物からの検索では、既に合成して保有する低分子化合物を順次評価し、この中よりランゲルハンス島細胞を増殖させる活性物を選別することができる。またランゲルハンス島細胞を増殖させる活性を有する低分子化合物を基本骨格として各種の誘導体を合成し、この中から有効性、安全性、副作用などを勘案したうえで、より好ましい低分子化合物を選択採用することができる。

【0019】本発明の糖尿病治療剤による治療に際しては、前記した低分子化合物を、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与の形でおこない、あるいは坐剤などによる非経口投与や、注射剤による静脈または皮下投与、さらには軟膏剤による経皮投与等の形式で行なうことができる。またこの場

合には、一般的に使用される賦形剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤を用いて錠剤等の成形を行なうことができ、さらにこれらの外周面に適当なコーティングを施すことも可能である。

【0020】さらにシロップ剤等の液体製剤では、一般的に使用されるレシチン等の乳化剤やメチルセルロース等の懸濁化剤、保存剤を用いて調製することができる。

さらに薬剤の投与量については、投与形態、患者の症状や年齢、性別、体重、使用される化合物によって異なるが、経口投与の場合、成人で1日あたり0.1 $\mu$ g $\sim$ 1gを1 $\sim$ 3回に分けて投与でき、またより好ましくは、0.1mg $\sim$ 300mgを1 $\sim$ 3回に分けて投与することができる。

【0021】なおランゲルハンス島細胞を増殖させる低分子化合物の一種である麻黄アルカロイドの抽出については、適当な抽出溶媒を用いておこなうことができるが、本発明においてはエタノール抽出方法を用いている。抽出液の塩濃度やpHを変化させることにより麻黄アルカロイドを沈殿、遠心分離することで分離できる他、クロマトグラフィー法等より分離をおこなうこともできる。そのため、麻黄アルカロイドの抽出、分離は実施例記載の方法に限定されない。

【0022】〔実施例1〕麻黄アルカロイドの精製  
麻黄10gを500mlのフラスコに入れ、さらにこれにメタノール200mlを加えた。これを4 $^{\circ}$ Cにて24時間放置した。放置後、デカンテーションにより上清を分離し、さらにこの上清を200mlの遠沈管に移した。これに1N塩酸を1ml加え、4 $^{\circ}$ Cで一晩放置した。放置後、遠心分離(3,000rpmで30分間)により沈殿を分離し、デシケーター中において乾燥させることにより、麻黄アルカロイド画分70mgを得た。

【0023】〔実施例2〕Streptozotocin 誘発糖尿病マウスでの評価

BALB/cマウス(雄、8週齢)に、10mMクエン酸緩衝液(pH4.4)に溶解させたStreptozotocin(シグマ社製)を、マウスあたり200mg/kgで腹腔内に投与した。Streptozotocinの投与4日後、飲み水中に麻黄エキス、エフェドリンを2週間混入し、経口投与を行なった。飲んだ水の量から逆算したところ、麻黄アルカロイドは160mg/kg/日/マウス、エフェドリンは6.9mg/kg/日/マウスの投与量であった。

【0024】〔実施例3〕脾組織に対する影響  
上記実施例2で飲料水による麻黄エキス、エフェドリンの投与開始から2週後にマウスを解剖し、脾臓断面積あたりのランゲルハンス島断面積の測定を行なった。その結果を表1に示す。

【0025】  
表1 脾臓断面積あたりのランゲルハンス島断面積値  
(ランゲルハンス島断面積) $\times$ 100 / (脾臓断面積)

未投与群  $5.83 \pm 1.47$   
麻黄アルカロイド投与群  $10.17 \pm 3.87$   
エフェドリン投与群  $18.00 \pm 3.16$

【0026】表1により明らかであるように、麻黄アルカロイド投与群及びエフェドリン投与群の脾臓断面積あたりのランゲルハンス島断面積は、コントロール群に比べて有意に大きかった。このことより、本発明者は、麻黄アルカロイド及びエフェドリンがランゲルハンス島を増殖させていることを明らかとした。

【0027】

【発明の効果】本発明は、ランゲルハンス島増殖低分子を主成分とした化合物を投与することによりランゲルハンス島の増殖を可能とすることから、従来、根治治療が不可能であった糖尿病患者の糖尿病根治治療を可能とした。さらに本発明は、単独投与だけでなく、各種糖尿病治療に使用される薬剤と併用することができ、また望ましい投与形態は、経口投与によるものであるが、化合物の吸収や生体内での安定性等により投与形態は適宜選択でき、各種投与形態での投与が可能である。